

## Synthèse publiable du rapport final

<b>Titre du projet</b>	Tabac et santé mentale - Schi-Do-Tab : Impact de la nicotine en fonction de la transmission dopaminergique : une étude clinique et pré-clinique dans la schizophrénie
<b>Coordonnateur scientifique du projet</b>	Caroline DUBERTRET APHP UMR 1266, équipe 1
<b>Référence de l'appel à projets</b>	Appel à projets de Lutte contre le Tabagisme – 2019

### I- Contexte et objectifs du projet

La schizophrénie est un trouble mental sévère et fréquent (1 % de la population), à l'origine de symptômes dits « psychotiques » et de troubles cognitifs chroniques impactant la qualité de vie des patients et de leur famille. Elle est d'origine multifactorielle (vulnérabilité génétique mais environnementale, avec des interactions gène et environnement, nommées GXE).

Ce projet est issu de la collaboration entre deux équipes de recherche :

- Une équipe de chercheurs en génétique et de cliniciens psychiatres (Pr Dubertret, Dr Mallet, Dr Ramoz ; Institut de Psychiatrie et de Neurosciences de Paris, équipe Gorwood)
- Une équipe de chercheurs spécialisés dans l'approche translationnelle au modèle animal : Dr Tzavara, Dr Gorgievski (INCC-UMR8002, CNRS- INSERM U1130)

Il vise à investiguer les troubles schizophréniques sous des angles translationnels en intégrant la recherche génétique et sur le modèle animal, via des modèles murins, et s'appuie sur une démarche de recherche initiée par l'équipe du Pr Dubertret avec le Dr Mallet chez les sujets avec schizophrénie. Nous avons identifié un sous-groupe de patients homogène avec un poids neurodéveloppemental précoce moins important et une consommation de cannabis avant le début des troubles (facteur de risque environnemental tardif) (Jasmina Mallet et al., 2017). Les patients ayant consommé de façon régulière et importante présentaient moins d'anomalies neurodéveloppementales précoces (signes neurologiques mineurs) et on retrouvait certains marqueurs génétiques associés (système dopaminergique et cannabinoïde). Il est maintenant reconnu que la consommation régulière de cannabis à l'adolescence peut être à l'origine des troubles schizophréniques chez certains sujets vulnérables (Vaucher et al., 2018).

Nous avons donc identifié une population présentant des caractéristiques endophénotypiques distinctes. Nous avons donc fait l'hypothèse que ces patients présentaient également des caractéristiques génétiques communes, sous-tendant une vulnérabilité spécifique. Nous avons constaté que les variants dans le gène du récepteur cannabinoïde CNR1 (récepteur au Tétra-hydra-cannabinol (THC) présent dans le cerveau) sont associés à ce profil, ce qui peut indiquer une vulnérabilité spécifique au cannabis dans le déclenchement de la maladie. Le gène du récepteur CNR2 a également été associé à des caractéristiques spécifiques. Il s'agissait de résultats préliminaires sur un petit échantillon de patients, ne permettant pas de conclure définitivement à un lien. Outre le cannabis, des recherches récentes ont rapporté un rôle potentiel du système nicotinique/acétylcholine (ACh) dans l'étiopathologie de la

schizophrénie (Kendler et al., 2015). Certaines expériences vécues en population générale (ne souffrant pas de trouble psychiatrique) se rapprochent de l'expérience que peuvent vivre les patients avec des troubles psychotiques. Ces expériences sont moins intenses et moins fréquentes que celles nécessaires pour porter le diagnostic de trouble schizophrénique, et regroupent un ensemble de 22 expériences recherchées dans les questions posées à des participants d'une étude représentative de la population générale américaine, l'étude « NESARC ». Notre équipe clinique a montré le lien entre le tabac et ces expériences psychotiques dans cet échantillon d'environ 35000 personnes (Jasmina Mallet et al., 2018). Cette association persistait quand on prenait en compte la consommation de cannabis. Il est donc nécessaire d'identifier les mécanismes neurobiologiques potentiels par lesquels le tabagisme et ces expériences sont associés, pour les patients et du point de vue de la santé publique. L'équipe clinique a également démontré que la fréquence du tabagisme est plus élevée chez les personnes atteintes de schizophrénie que dans la population générale (prévalence de 55% contre 34%), et que le tabagisme est associé à des spécificités cliniques (J. Mallet et al., 2018, 2017). Il existe une forte relation entre le risque familial de schizophrénie et le risque familial de tabagisme (Lyons et al., 2002), ce qui suggère que les modifications génétiques sous-jacentes à l'augmentation du risque de fumer peuvent être héritées dans le cadre d'une vulnérabilité génétique partagée à la schizophrénie. Certaines modifications dans le gène du récepteur nicotinique CHRNA7 ont été liés à un risque accru de fumer chez les patients atteints de schizophrénie (Zammit et al., 2007), et ont été associés à un trouble attentionnel dans une population non clinique (Rigbi et al., 2008). Cependant, les interactions entre le gène CHRNA7 (nAchR7) et l'utilisation de la nicotine sur la performances cognitives dans la schizophrénie restent inconnues (Sinkus et al., 2015). Tous ces travaux remettent en cause l'hypothèse d'« automédication » des symptômes psychotiques et des troubles cognitifs par la consommation de tabac, et soulève la question d'interactions spécifiques entre la consommation de nicotine et les gènes des systèmes dopaminergiques et cholinergique nicotiques, en particulier à l'adolescence, période de vulnérabilité du cerveau.

Le système de la dopamine est largement impliqué dans la schizophrénie et en constitue la première cible pharmacologique avec les antipsychotiques. Au niveau neurobiologique, les systèmes endocannabinoïdes et nicotiques peuvent jouer un rôle important dans la SZ, en tant que régulateurs de la neurotransmission glutamatergique et dopaminergiques ainsi que cibles thérapeutiques potentielles. Plusieurs études chez les souris ont cherché à aborder l'interaction entre l'activité du système dopaminergiques et la consommation de cannabis chez les adolescents (O'Tuathaigh et al., 2010), mais à notre connaissance, les interactions entre l'exposition adolescente au tabac et l'état dopaminergique du cerveau n'avaient pas encore été explorées. Nous devons donc tester une hypothèse relativement nouvelle mais très importante : celle du tabac comme facteur de risque pour de perturbation de la santé mentale, avec un risque accru de psychose et de schizophrénie.

**Dans ce contexte, le projet SCHIDOTAB avait pour objectif de :**

i) répliquer et étendre les résultats préliminaires génétiques dans un échantillon plus large pour comprendre la relation entre les variations génétiques mentionnées ci-dessus et l'utilisation du tabac (ou / et la consommation de cannabis) sur un modèle de la fonction cognitive dans la schizophrénie

ii) traduire notre hypothèse de vulnérabilité gène x environnement dans un modèle animal translationnel testable et pharmacologiquement ciblé, présentant une hyperdopaminergie cérébrale liée à la mutation du transporteur de la dopamine DAT

## **II- Méthodologie utilisée**

### **Partie clinique et génétique**

- Echantillon principal, issu d'un recrutement national:

1233 participants ont été recrutés dans les Centres Experts de la Fondation Fondamental (Schürhoff et al., 2015). Leur âge était en moyenne de 31 ans, et l'échantillon était surtout constitué d'hommes (74%). Leur consommation de tabac a été étudiée : non- fumeurs (jamais ou ex-fumeurs), ou fumeurs actuels. Les participants ont été reçus par un psychiatre, évalués sur le plan des symptômes généraux, et ils ont également passés des tests cognitifs avec une neuropsychologue.

- Echantillon de réplication, issu d'un recrutement local (CHU Louis Mourier, APHP)

Un autre échantillon de participants a été recruté au niveau de l'hôpital Louis Mourier à Colombes, afin de pouvoir confirmer les résultats retrouvés dans l'échantillon national. Dans cet échantillon, certaines fonctions cognitives ont été explorées de façon plus spécifique (sur le plan de la *flexibilité cognitive*), comme dans notre travail précédent (Jasmina Mallet et al., 2017)

### **Partie liée à la recherche sur modèle animal**

Des souris modifiées génétiquement pour le transporteur de la dopamine DAT afin de créer une augmentation de la dopamine au niveau cérébrale (comme ce qui est observé chez les patients souffrant de schizophrénie) ont été exposées à la nicotine par injection biquotidiennes, pendant toute la durée de leur adolescence. Nous avons ensuite testé leur comportement social et leurs fonctions cognitives, après cette exposition et à distance.

## **III- Principaux résultats obtenus**

### **o apports en termes de connaissance**

Nous avons des résultats très encourageants que ce soit sur le modèle murin ou sur l'humain. Le projet Schi-Do-Tab est en cours d'analyse et sera valorisé par un article translationnel. Nous avons présenté les résultats préliminaires au Congrès Européen de Psychiatrie cette année (voir en Annexe : Poster).

Nous sommes encore en train de terminer l'analyse des résultats obtenus.

Nous confirmons davantage de troubles cognitifs chez les patients souffrant de schizophrénie fumeurs, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse de l'automédication (Mallet et al., 2022). L'étude des interactions Gène X Environnement montrent également des associations avec des gènes impliqués dans le système dopaminergique (voir Annexes : données préliminaires analyses génétiques).

En ce qui concerne l'étude préclinique, nous démontrons une interaction GXE, car les souris génétiquement modifiées pour le gène *DAT* (présentant alors une hyperdopaminergie modérée corticale et mésolimbique) et exposées chroniquement à la nicotine durant l'adolescence présentent un *phénotype* intéressant et significativement différent des souris sans nicotine: un déficit de la mémoire à long terme, une perte de familiarité dans le test de mémoire sociale et une perte de flexibilité cognitive dans le test de set-shifting, similaire à ce qu'on peut observer dans les troubles schizophréniques chez l'homme (Chez la souris, les phénotypes altérés par l'exposition chronique à la nicotine durant l'adolescence sont potentiellement réversibles : cette hypothèse peut être testée avec une approche pharmacologique sur le modèle murin.

#### **o apports en termes d'action de santé publique**

L'identification de la nicotine comme marqueur de la survenue de troubles de la santé mentale, et ici de l'évolution de troubles schizophréniques peut permettre de proposer des stratégies de soins adaptés, envisager de nouvelles thérapeutiques et agir en amont avec une prévention primaire en termes de santé publique.

#### **IV- Impacts potentiels de ces résultats et perspectives pour la décision publique (politique de santé publique, politique de l'autonomie, ...)**

L'impact principal est en termes de santé publique, avec des stratégies primaires de prévention en santé mentale (informer le grand public des conséquences néfastes du tabagisme). L'arrêt du tabac chez des sujets avec schizophrénie pourraient aussi améliorer certaines fonctions cognitives.

Identifier un facteur de risque environnemental modifiable d'un trouble mental sévère peut permettre de proposer des stratégies de santé publique efficaces.

#### **REFERENCES**

Kendler, K.S., Lönn, S.L., Sundquist, J., Sundquist, K., 2015. Smoking and Schizophrenia in Population Cohorts of Swedish Women and Men: A Prospective Co-Relative Control Study. *Am. J. Psychiatry* 172, 1092–1100. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010126>

Lyons, M.J., Bar, J.L., Kremen, W.S., Toomey, R., Eisen, S.A., Goldberg, J., Faraone, S.V., Tsuang, M., 2002. Nicotine and familial vulnerability to schizophrenia: a discordant twin study. *J. Abnorm. Psychol.* 111, 687–693.

Mallet, J., Le Strat, Y., Schürhoff, F., Mazer, N., Portalier, C., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Denizot, H., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Lançon, C., Llorca, P.M., Misdrahi, D., Rey, R., Roux, P., Schandrin, A., Urbach, M., Vidailhet, P., Fond, G., Dubertret, C., FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group, 2017. Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 79, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.026>

Mallet, J., Le Strat, Y., Schürhoff, F., Mazer, N., Portalier, C., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Dubreucq, J., Faget, C.,

Gabayet, F., Honciuc, R.M., Lançon, C., Llorca, P.M., Misdrahi, D., Rey, R., Roux, P., Schandrin, A., Urbach, M., Vidailhet, P., Fond, G., Dubertret, C., FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group, 2018. Tobacco smoking is associated with antipsychotic medication, physical aggressiveness, and alcohol use disorder in schizophrenia: results from the FACE-SZ national cohort. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0873-7>

Mallet, Jasmina, Mazer, N., Dubertret, C., Le Strat, Y., 2018. Tobacco Smoking and Psychotic-Like Experiences in a General Population Sample. *J. Clin. Psychiatry* 79. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11994>

Mallet, Jasmina, Ramoz, N., Le Strat, Y., Gorwood, P., Dubertret, C., 2017. Heavy cannabis use prior psychosis in schizophrenia: clinical, cognitive and neurological evidences for a new endophenotype? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0767-0>

O'Tuathaigh, C.M.P., Hryniewiecka, M., Behan, A., Tighe, O., Coughlan, C., Desbonnet, L., Cannon, M., Karayiorgou, M., Gogos, J.A., Cotter, D.R., Waddington, J.L., 2010. Chronic adolescent exposure to  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol in COMT mutant mice: impact on psychosis-related and other phenotypes. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 35, 2262–2273. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.100>

Rigbi, A., Kanyas, K., Yakir, A., Greenbaum, L., Pollak, Y., Ben-Asher, E., Lancet, D., Kertzman, S., Lerer, B., 2008. Why do young women smoke? V. Role of direct and interactive effects of nicotinic cholinergic receptor gene variation on neurocognitive function. *Genes Brain Behav.* 7, 164–172. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00329.x>

Schürhoff, F., Fond, G., Berna, F., Bulzacka, E., Vilain, J., Capdevielle, D., Misdrahi, D., Leboyer, M., Llorca, P.-M., FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) collaborators, 2015. A National network of schizophrenia expert centres: An innovative tool to bridge the research-practice gap. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 30, 728–735. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.05.004>

Sinkus, M.L., Graw, S., Freedman, R., Ross, R.G., Lester, H.A., Leonard, S., 2015. The Human CHRNA7 and CHRFA7A Genes: A Review of the Genetics, Regulation, and Function. *Neuropharmacology* 96, 274–288. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.02.006>

Vaucher, J., Keating, B.J., Lasserre, A.M., Gan, W., Lyall, D.M., Ward, J., Smith, D.J., Pell, J.P., Sattar, N., Paré, G., Holmes, M.V., 2018. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol. Psychiatry* 23, 1287–1292. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.252>

Zammit, S., Spurlock, G., Williams, H., Norton, N., Williams, N., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., 2007. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use, in: *Br J Psychiatry. England*, pp. 402–7.